

Títol: Tractament del reflux vesicoureteral primari pediàtric.
Resultats.

Autor: Anna Moreno Montero

Director: Eloi Espin Basany

Departament de cirurgia /Universitat Autònoma de
Barcelona

Treball de recerca, 2013 (Convocatòria de setembre)

ÍNDEX

Introducció	3
Revisió i actualització bibliogràfica	4
Hipòtesis	12
Objectiu del treball	12
Material i mètodes	13
Resultat	16
Discussió	20
Conclusions	21
Bibliografia	22

INTRODUCCIÓ

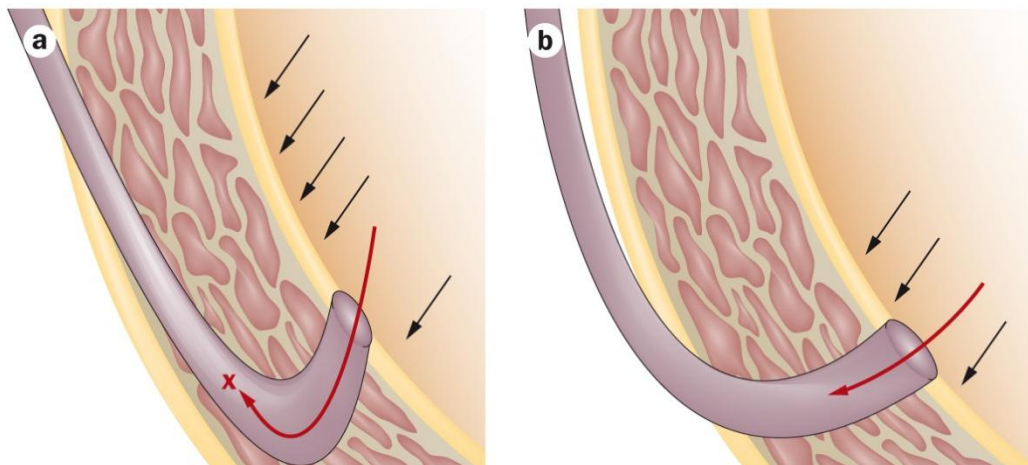
El reflux vesicoureteral (RVU) es el pas retrògrad de l'orina de la bufeta al tracte urinari superior. Tradicionalment s'ha patit de la hipòtesis que el RVU predisposa a la infecció del tracte urinari alt i que aquesta dóna lloc a cicatrius renals que quan son extenses poden finalment progressar a una insuficiència renal crònica. Aquesta premissa cada vegada ha estat més qüestionada ja que hi ha evidència que molts nens amb reflux vesicoureteral no es beneficien ni del diagnòstic ni del tractament del reflux (1,6). Aquesta patologia en aquests nens s'autolimita i es innòcua. Per altre banda, si que hi ha un grup de nens que es beneficien del diagnòstic i tractament. Per tant, aquests nous conceptes fisiopatològics han modificat el seguiment i les indicacions quirúrgiques en el reflux. Però és un repte clarificar quins pacients son candidats a tractament per falta de unanimitat i per la poca evidència que es troba en els assaigs clínics o estudis prospectius controlats i ben realitzats dels diferents aspectes del RVU (1). L'objectiu d'aquest treball es realitzar un estudi descriptiu dels pacients que reben tractament quirúrgic en el nostre centre, la necessitat real d'aquest tractament i els seus avantatges.

REVISIÓ I ACTUALITZACIÓ BIBLIOGRÀFICA

El Reflux Vesico Ureteral (RVU) es defineix com el pas retrògrad no fisiològic de la orina des de la bufeta al tracte urinari superior. Leonardo Da Vinci ja va proposar al segle XV que l'orina tenia un flux unidireccional. No es fins a inicis del segle XX que amb la introducció de la cistouretrografia que es demostra la existència de un flux retrògrad patològic de la orina. Prather al 1944 proposa que la presència de reflux vesicoureteral en nens es patològic. Hadson observa que el reflux vesicoureteral es mes freqüent en nens amb infecció del tracte urinari y amb lesions renal. Actualment, és l'anomalia de la via orinaria més freqüent durant la infància amb una prevalença aproximada del 1% dels recent nascuts i de fins el 30-45 % dels infants amb infecció del tracte urinari. (2-4)

El RVU es divideix en dos categories: primari i secundari.

El RVU primari es el mes freqüent i és conseqüència d'una anomalia de la unió ureterovesical de manera que el mecanisme antireflux normal es incompetent o tanca inadequadament. De manera fisiològica el reflux s'evita durant el buidament vesical ja que la contracció de la bufeta de l'orina comprimeix l'urèter intravesical. Quan aquest trajecte intramural i submucos es curt aquest sistema no actua com a vàlvula antireflux. La longitud d'aquest trajecte augmenta amb el creixement del nen, això explica que amb el creixement es pugui produir una resolució espontània del RVU.



(Esquema unió vesico ureteral: a: túnel intramural normal; b: túnel intramural curt sent insuficient la pressió que es crea per evitar el reflux durant la contracció vesical.

El RVU secundari és aquell reflux que es produeix com a resultat d'altres pressions intravesicals que superen el tancament fisiològic de la unió vesicoureteral durant la contracció vesical. Aquest RVU pot associar-se a alteracions anatòmiques com poden ser la presència de vàlvules de uretra posterior com a alteracions funcionals de la bufeta com la bufeta neurògena. Aquest reflux secundari té una fisiopatologia diferent al primari.

Els conceptes i estudi que es presenten a continuació fan referència al RVU primari.

El diagnòstic del RVU es basa en la demostració del pas d'orina de la bufeta al urèter. Hi ha diferents proves d'imatge que poden demostrar aquesta alteració però tradicionalment s'ha utilitzat la cistouretrografia miccional seriada (CUMS). El International Reflux Study Group ha classificat el reflux en 5 graus en funció de les imatges obtingudes en la CUMS. Aquests graus són:

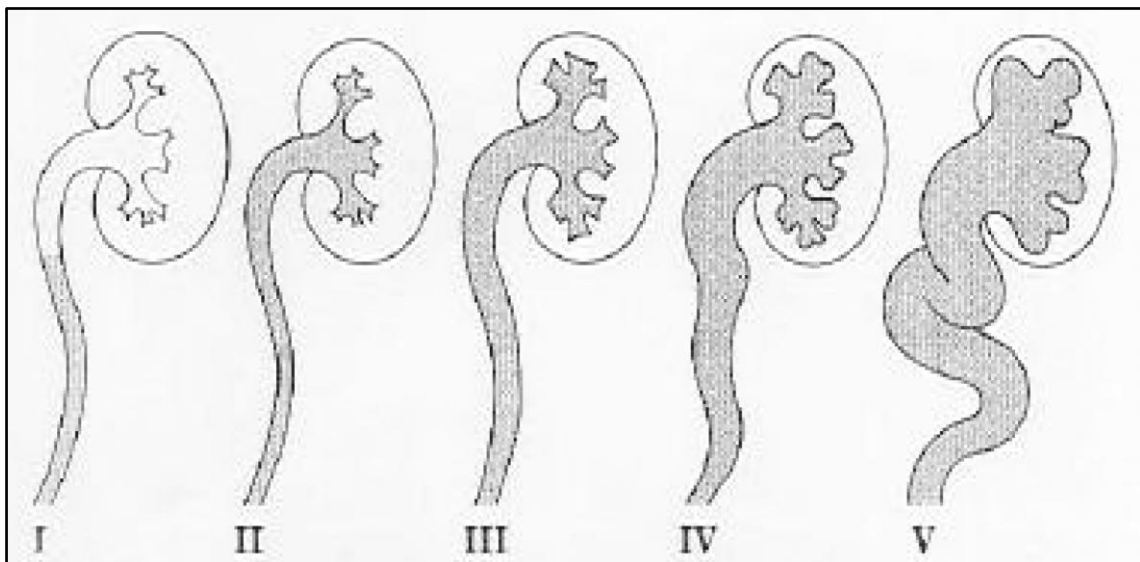
Grau I: presència de reflux només a l'urèter sense presència de dilatació de la via urinària.

Grau II: presència de reflux a l'urèter i sistema col·lector sense dilatació de la via urinària

Grau III: presència de reflux amb lleu dilatació amb preservació del fòrnix renal

Grau IV: presència de reflux amb moderada dilatació de tot el sistema col·lector amb cert grau de tortuositat

Grau V: presència de reflux massiu amb dilatació tot el sistema col·lector amb pèrdua de la morfologia dels calces renals y important tortuositat del urèter.



Com ja s'ha comentat és l'anomalia de la via urinària més freqüent durant la infància amb una prevalença aproximada del 1% dels recent nascuts i de fins al 40% dels pacients menors de 5 anys amb una infecció del tracte urinari (5). En un estudi de The Children's Hospital at the Cleveland Clinic Foundation observen que el RVU és més freqüent en la raça blanca i que el RVU alt grau es significativament menor en la raça negra. Respecte al sexe observen que és més freqüent en nenes, excepte els casos de hidronefrosis de diagnòstic prenatal on hi ha un predomini de nens. Finalment també destaquen que la incidència es redueix amb l'edat. (6)

Pel que fa a la etiopatogènia del RVU existeix un component familiar. La incidència de RVU és major quan hi ha antecedents familiars de RVU, ja sigui els pares o germans. El RVU sol presentar-se fins a un 30% dels germans menors de nens amb RVU conegut i fins a un 50% de nens amb pares amb RVU (7,8).

Pel que fa al moment del diagnòstic, es diferencia entre el RVU de diagnòstic prenatal i de diagnòstic postnatal. La forma de presentació i evolució d'aquestes dues formes de RVU són un mica diferents.

Quan es parla de diagnòstic prenatal no fa referència a un diagnòstic del RVU com a tal sinó a la presència de signes indirectes que poden ser produïts per un RVU. Aquests signes indirectes, bàsicament, són la presència de hidronefrosis prenatal, que es defineix com una dilatació de la pelvis renal major als 4mm en el segon trimestre de l'embaràs i major a 7mm en el tercer trimestre de l'embaràs. De tots els casos de hidronefrosis prenatal d'un 10 a un 40 % dels casos poden ser per RVU, la prevalença estimada és d'un 15-16 % (9). Aquests casos de diagnòstic prenatal són més freqüents en nens, el diagnòstic sol ser abans dels 2 anys i majoritàriament són RVU primari. El seguiment i actitud a prendre davant una hidronefrosis prenatal és controvertit. En alguns centres es realitza ecografia abdominal i CUMS a tots els nens que presenten hidronefrosis prenatal, però això implica un cost econòmic i exploracions invasives no despreciable (10,11). En altres centres opten per una actitud més conservadora, realitzant un control ecogràfic a la setmana i al 3 mesos de vida; si en la ecografia persisteix alteració, el pacient ha tingut alguna infecció del tracte urinari o hi ha antecedents familiars de RVU es realitza una CUMS (12,13).

Per altra banda, quan es parla de RVU de diagnòstic postnatal fa referència a aquells casos sense antecedents prenats que durant la infància es diagnostiquen de RVU. Generalment debuten per infeccions del tracte urinari. L'edat de presentació sol ser entre els 2 i 7 anys i és més freqüent en nenes amb un mal hàbit miccional.

Tradicionalment s'ha partit de la hipòtesis que el RVU és un factor de risc de lesió renal perquè predisposa a les infeccions del tracte urinari superior donant lloc a cicatrius renals que poden progressar cap a hipertensió i insuficiència renal. La relació entre el RVU i la presència de cicatrius renals està clarament documentada (un 30% dels pacients amb RVU tenen cicatrius renals (14)) però aquesta premissa inicial cada vegada està més qüestionada ja que s'ha observat la presència de lesions renals en pacients amb diagnòstic prenatal i sense antecedent d'infecció del tracte urinari (15). Actualment es qüestiona si el RVU no és una causa de insuficiència renal sinó un reflex d'una alteració del desenvolupament renal o si el RVU durant el

desenvolupament intrauterí pot interferir en la nefrogenesis donant lloc a hipoplàsia renal (14,16-19). Així doncs i segons les múltiples publicacions al respecte, es pot parlar de dos tipus de lesions renals, unes durant el desenvolupament intrauterí o prenatales i unes altres d'aparició postnatal secundaries a la reacció que provoca la infecció del tracte urinari alt. També s'ha vist que el risc de lesió renal és major quan més alt és el grau del reflux, que els nens amb lesió renal són més propensos a presentar noves cicatrius renals i que els pacients amb cicatrius renals bilaterals severes poden desenvolupar més fàcilment insuficiència renal que aquells que només presenten lesions renals unilaterals o que els que no tenen cicatrius renals (20-23). Per tant el risc de deteriorament renal augmenta amb el grau del RVU, la presència de lesions renals i les infeccions del tracte urinari febrils. El nen menor de 4 anys té major predisposició tant per la infecció d'orina com per la lesió renal (8). Altres relacions a tindre en compte són que el RVU sense infecció no dona lloc a lesió renal i que la bacteriúria no augmenta el risc de lesió renal (8).

Pel que fa a l'evolució del RVU en diferents estudis s'ha comprovat la tendència a la resolució espontània(25-28). La taxa de resolució espontània del reflux és major en els graus baixos de reflux i aquells casos que persisteixen després de 4 anys del diagnòstic del reflux res poc probable que es resolguin. Els refluxos grau V rarament es resolen de forma espontània.

El percentatge de resolució del reflux segons un estudi de The Children's Hospital National Medical Centre, 1987 (28) és:

- 80-90 % del RVU grau I
- 60-80 % del RVU grau II
- 46 % del RVU grau III
- 0-10 % del RVU grau IV y V

Les manifestacions clíniques del RVU no són molt específiques i fins i tot pot ser completament asimptomàtic. Generalment s'obté el diagnòstic per:

- Infeccions del tracte urinari
- Diagnòstic prenatal de hidronefrosis
- Antecedents familiars de RVU
- Dolor als flancs o plor durant la micció

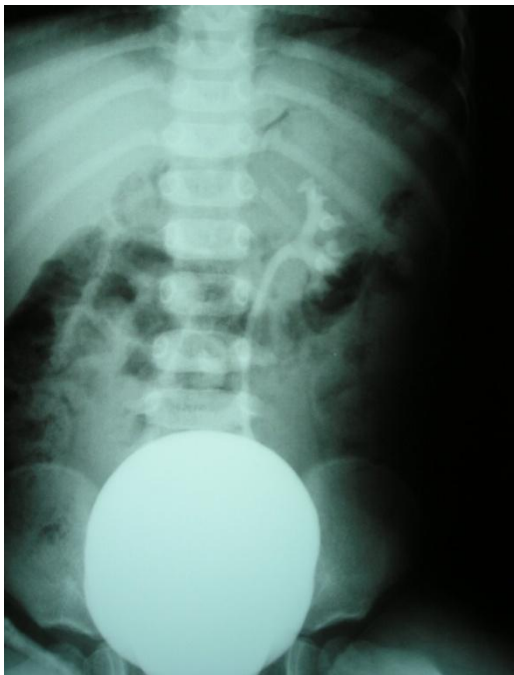
Per tant s'ha de sospitar un RVU i iniciar estudi diagnòstic en (1):

- Diagnòstic prenatal de dilatació de la via urinària
- Infecció del tracte urinari febril amb alteració a la gammagrafia renal amb DMSA (presència de zones de hipocaptació o cicatrius o disminució de la funció renal unilateral inferior al 45%)
- Infecció del tracte urinari i dilatació de la via urinària o alteració del parènquima renal en l'ecografia
- Infeccions del tracte urinari de repetició

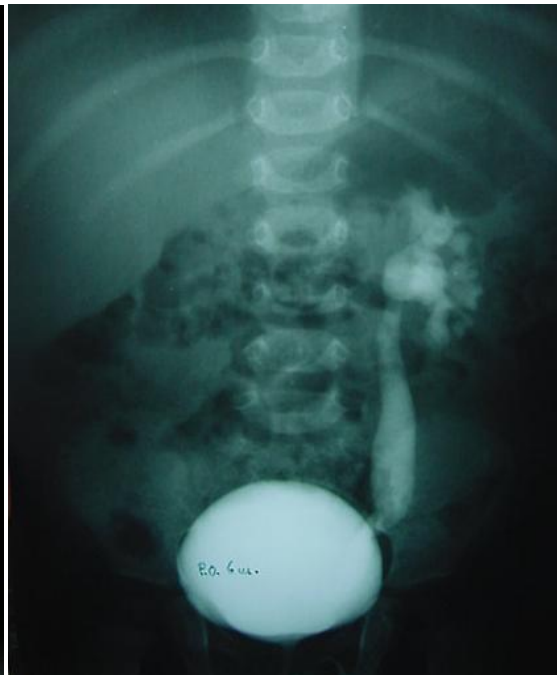
- Infeccions del tracte urinari i alteració de la funció vesical.

Les infeccions de repetició i la progressió de la lesió renal pot acompanyar-se de lleu retard en el creixement, hipertensió i proteïnúria.

Per realitzar el diagnòstic de RVU és necessari realitzar un estudi cistogràfic. Actualment la prova d'imatge d'elecció és la cito-uretografia miccional seriada (CUMS). La CUMS permet diagnosticar i classificar el grau de reflux, a la vegada que permet realitzar una valoració anatòmica de la bufeta i de la uretra (imatge 1,2). Per contra, és una prova invasiva que requereix sondatge vesical amb risc de infecció del tracte urinari que precisa administració d'antibiòtic profilàctic i que en alguns casos requereix sedació. A més a més, pel que fa a la dosi de radiació administrada és la que més irradia dels diferents estudis d'imatge. La cistografia isotòpica també permet el diagnòstic de RVU amb alta sensibilitat i menor dosi de irradiació que la CUMS però la valoració anatòmica i del grau de reflux son escasses. La cistografia isotòpica pot ser directa, amb injecció de contrast directe a la bufeta per sondatge, o indirecte amb injecció de contrast endovenós i es prenen les imatges durant la micció fisiològica. La cistografia isotòpica indirecte es possible en nens majors de 3 anys. Per tant la cistografia isotòpica es útil per aquells casos que només es vol descartar la presència o no de RVU, com per exemple en estudis de familiars amb RVU o en seguiment de pacients. L'estudi del RVU també es pot realitzar amb ecocistografia, aquesta no irradia però no permet una visió conjunta de la bufeta i tracte urinari superior.



Imatge 1 CUMS grau III



Imatge 2 CUMS grau IV

Per l'estudi de les lesions renals també hi ha diferents exploracions complementaries. La ecografia renal generalment es la primera exploració que es realitza ja que és una tècnica ràpida, de baix cost i no invasiva. La sensibilitat de la ecografia tant pel

diagnòstic indirecte del RVU com de lesions renals és molt variable. La tècnica d'elecció pel diagnòstic de lesions renals és la gammagrafia renal amb DMSA (àcid dimercaptosuccinic mercat amb Tc). La gammagrafia permet la valoració de la afectació renal en fase aguda, la valoració de la lesió renal cicatricial i valorar la funció renal diferencial (imatge 3). La gammagrafia renal amb MAG3 (mercaptoacetyltriglycine) també és útil en el estudi de les lesions renals amb una sensibilitat una mica menor que el DMSA. Inicialment el diagnòstic de la nefropatia per reflux es realitzava mitjançant la urografia endovenosa però ha estat substituït per la gammagrafia amb DMSA que té major sensibilitat i especificitat (24). En els darrers anys s'ha introduït la uroressonància magnètica amb contrast amb gadolini. Aquesta permet obtenir una imatges d'alta resolució anatòmica a la vegada que permet un estudi dinàmic i funcional però és una exploració llarga, que requereix sedació i elevat cost (imatge 4).



Imatge 3 Gammagrafia DMSA



Imatge 4 RMN

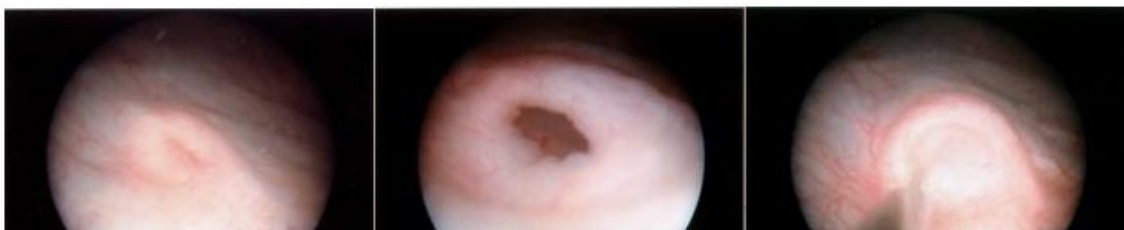
El tractament del RVU s'ha basat en la idea que el RVU predisposa a la infecció del tracte urinari alt, afavorint a cicatrius renals que quan són extenses poden progressar a una insuficiència renal crònica. Però aquesta premissa, com ja s'ha comentat, ha estat bastant qüestionada a la vegada que s'ha plantejat el dubte de la eficàcia real del tractament (29). Hi ha publicacions on no s'observen diferències entre el tractament del RVU i el control evolutiu. En un estudi d'Austràlia i Nova Zelanda no s'observen canvis significatius en la taxa de nefropaties per reflux després de 3 dècades realitzant diagnòstic precoç i tractament del RVU (30). Existeix una gran controvèrsia i poca evidència en estudis prospectius i/o assaigs clínic per la qual cosa no és fàcil que hi hagi unanimitat en les pautes a seguir. En general, i seguint la tendència de les darreres dècades, en la majoria de centres es tendeix a tractar el reflux ja sigui mèdicament o quirúrgicament.

Hi ha una sèrie de mesures generals que cal pauta a tots els pacients amb RVU per tal d'aconseguir un correcte hàbit miccional i intestinal ja que la resolució de les disfuncions vesicals i intestinals afavoreix la resolució del RVU a la vegada que redueix el risc d'infeccions del tracte urinari.(31-35). Per tant, cal instaurar uns hàbits miccionals correctes, recomanant miccions cada 2-3hores amb buidament complet de la bufeta i ingesta abundant d'aigua. En alguns casos pot ser necessari un pla d'entrenament i fins i tot el pacient pot beneficiar-se de l'administració de anticolinèrgics. També cal tractar l'estrenyiment, inicialment amb dieta rica en fibra i aigua i adquirint hàbit diari. En els casos que les mesures dietètiques no resolguin l'estrenyiment s'afegiran laxants orals. Els nens amb RVU i fimosis que hagin presentat infeccions del tracte urinari es valora la correcció de la fimosis ja sigui amb aplicació de corticoides topics o quirúrgicament.

El tractament mèdic del RVU consisteix en l'administració de profilaxis antibiòtica per tal d'obtenir una orina estèril i un reflux estèril que no lesioni el ronyó a la vegada que s'espera que es resolgui el RVU de forma espontània. Els antibiòtics d'elecció són el trimetoprim-sulfametoxazole, trimetoprim, amoxicil·lina-clavulànic o nitrofurantoïna. En nens menors de 6 mesos l'antibiòtic d'elecció és la amoxicil·lina. S'administra una quarta part o la meitat de la dosi terapèutica, una vegada al dia, generalment es recomana abans d'anar a dormir. Tot i que no són molt freqüents, aquesta administració durant llarg temps pot tindre efectes secundaris com nàusees, vòmits, dolor abdominal, augment de les resistències antibiòtiques. Es recomana revalora el tractament al any. Per realitzar un seguiment del RVU serà necessari realitzar una CUMS o una cistografia isotòpica. La duració del tractament profilàctic és controvertit, si es parteix de l'evidència que el risc de lesió renal disminueix amb l'edat es recomana parar el tractament en aquells nens grans amb baix risc de lesió renal. (1, 36-38)

El tractament quirúrgic del reflux té com a objectiu corregir el defecte anatòmic de manera que la orina deixi de refluir cap a l'urèter. Bàsicament hi ha dos abordatges, la correcció endoscòpica o la reimplantació ureteral.

El tractament endoscòpic introduït el 1984 es basa en la injecció subtrigonal de material que modifiqui l'angle intravesical de l'urèter evitant que reflueixi guiat per endoscòpia (tècnica STING) (imatge 5). Des de la descripció de la tècnica s'han utilitzat diferents materials com el Teflon, macroplastique, hidroxiapatita, dextranomer-hyaluronic acid copolymer (Deflux).., sent aquest últim el que presenta menys efectes secundaris i per tant el d'elecció.



Imatge 5: imatge endoscòpica de urèter, urèter reflüen, injecció de Deflux.

La taxa de correcció del RVU és entre el 75-100% amb un o fins a tres injeccions (43-45). La taxa d'èxit depèn del grau de RVU abans de la intervenció i la resolució del RVU després d'una tercera injecció és molt poc provable (39,40). Aquesta és una tècnica poc invasiva que permet el pacient ser donat d'alta el mateix dia de la intervenció però no estar exempta de complicacions. Estar descrit la obstrucció total de l'urèter amb una incidència inferior a 1 % (41). Altres complicacions menys greus són la infecció del tracte urinari, disúria i calcificació de l'implant. La calcificació de l'implant sembla que probablement sigui una troballa en les proves d'imatges sense repercussió clínica (42), però hi ha pocs estudi a llarg termini.

La reimplantació ureteral per cirurgia oberta és una tècnica amb una taxa d'èxit elevada, del 95 al 100% en la majoria de series publicades (46-50). La reimplantació es pot realitzar amb un abordatge intravesical creant un túnel submucós o amb un abordatge extravesical. De les tècniques d'abordatge intravesical hi ha diferents variants descrites però la més reconeguda en el nostre àmbit és la tècnica de Cohen. En tots els casos l'abordatge abdominal sol ser amb una incisió de Pfannenstiell i en el postoperatori precisa de sondatge vesical. En els darrers anys s'ha descrit la reimplantació ureteral via laparoscòpia convencional i assistida per robot. Són pocs els casos publicats i en comparació amb la reimplantació oberta la laparoscòpia presenta major temps quirúrgic amb menor estada postoperatoria (50,51).

HIPÒTESIS

La hipòtesis inicial és que els pacients amb RVU en tractament mèdic que presenten clínica es beneficien clínicament d'un tractament quirúrgic del reflux vesicoureteral.

OBJECTIU DEL TREBALL

L'evolució natural del RVU i la seva implicació en la nefropatia cicatricial és un tema controvertit juntament amb el tractament a seguir. És difícil unificar criteris per manca de insuficient evidència en les diferents estudis. Des del seu inici, el RVU i el seu tractament s'han anat modificant. Inicialment, partint de la teoria causa efecte entre el RVU i la nefropatia es tractaven quirúrgicament la majoria de refluxos. Amb la millora del diagnòstic prenatal i publicació de nous conceptes fisiopatològics es redueix dràsticament les indicacions quirúrgiques del reflux. Posteriorment amb la introducció del tractament endoscòpic han aparegut dos tendències, hi ha partidaris de mantenir el tractament mèdic i només prescriure tractament quirúrgic en casos seleccionats i hi ha partidaris de realitzar tractament endoscòpic precoç.

En el nostre centre, seguint la guia de la societat espanyola de pediatria, es pauta mesures de higiene a tots els pacients amb RVU i s'inicia el tractament mèdic en aquells pacients amb RVU amb infeccions de repetició, amb lesió renal associada o amb patologia renal i en tots el RVU alt grau. En aquells casos que persisteixen les infeccions d'orina de repetició o hi ha empitjorament de la lesió renal es realitza tractament quirúrgic, en la majoria dels casos endoscòpic com a primera elecció.

L'objectiu primari d'aquest treball es valorar quines son les característiques clíniques dels pacients amb RVU que reben tractament quirúrgic al nostre centre. L'objectiu secundari es analitzar quin benefici obtenen aquests pacients del tractament realitzat.

MATERIAL I MÈTODES

Estudi retrospectiu dels pacients pediàtrics tractats en el servei de Cirurgia Pediàtrica de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona en el període de 1 de gener de 2003 a 31 de desembre de 2007.

S'ha realitzat un estudi retrospectiu d'entre els anys 2003 i 2007. S'ha iniciat l'estudi en el 2003 perquè prèviament no s'havia introduït en el nostre servei la tècnica endoscòpica com a primera elecció i per tan prèviament es seguia una altre guia. El límit del període s'ha triat el 2007 per poder tindre com a mínim 3 anys de seguiment, ja que estan descrites recidives del reflux després de 2 anys de rebre tractament endoscòpia amb injecció de Deflux.

Criteris d'inclusió:

- Pacients en edat pediàtrica (dels 0 als 16 anys d'edat) que durant aquest període han rebut tractament quirúrgic del RVU en el nostre centre.

Criteris d'exclusió:

- Pacients amb RVU secundari
- Pacients en els que les dades clíniques no ha permès un seguiment adequat.

S'han revisat retrospectivament les histories clíniques recollint, a traves d'un full de recollida de dades prèviament dissenyat, dades epidemiològiques, d'antecedents personals i relacionades amb el RVU.

Inicialment s'han identificat els pacients per nom i pel seu numero d'història clínica del nostre centre. S'ha registrat la data de naixement i el sexe. No s'ha recollit la ètnia ni lloc de naixement. Pel que fa a antecedents familiars s'ha recollit si existien antecedents de RVU en familiars directes (pares o germans) o antecedents d'alguna altre patologia urològica. Pel que fa als antecedents personals sobretot s'ha prestat atenció en el diagnòstic prenatal de uropatia o altres malformacions, recollint també totes les patologies que presenta el pacient.

Pel que fa al RVU s'ha enregistrat l'edat en el moment del diagnòstic i en el moment del tractament; la clínica al moment del diagnòstic, les exploracions complementaries diagnòstiques, també s'ha revisat la clínica durant el tractament mèdic, el nombre de ingressos relacionats amb el RVU i les proves de seguiment. Pel que fa al moment del tractament quirúrgic, a part de l'edat, s'ha recollit la talla i el pes, el motiu de la indicació quirúrgica i la tècnica quirúrgica realitzada.

Respecte a l'evolució postoperatòria s'ha valorat les complicacions immediates i a llarg termini juntament amb l'aparició de clínica, ingressos per RVU i creixement pondoestatural. En els casos de recidiva del RVU s'ha recollit també la reintervenció i l'evolució posterior. De l'evolució postoperatòria també s'ha recollit les exploracions complementaries realitzades.

La fulla de recollida de dades és la següent:

NHC
Nom
Data Naixement:
Sexe 1. Nen 2. Nena

ANTACEDENTS FAMILIARS
1.No 2. RVU 3. Altres Urologics: 4. Altres

ANTACEDENTS PERSONALS
Naixement 1. preterme 2. a terme
PN: _____ g
Diagnòstic prenatal uropatia 1 No 2 Si
Altres patologies: 1. No 2 Si:

RVU
Edat diagnòstic: _____ mesos
Clínica al diagnòstic: 1. Asimptomàtic 2 ITU 3. Pielonefritis 4 Dolor abdominal
Proves diagnòstiques: 1. Ecografia 1No 2 Normal 3 Alterada bilateral
 4 Alterat dret 5 alterat esquerra
 2. CUMS 1No 2.Normal 3. GI 4. GII 5.GIII 6.GIV 7. GV
 3. DMSA : 1No 2.Normal 3. Alterat dret 4. Alterat esq
 5. alterat bilateral
Evolució clínica: 1. Asimptomàtic 2 ITU (Nº) 3 Pielonefritis
Proves seguiment: 1. Ecografia 1No 2 Normal 3 Alterada bilateral
 4 Alterat dret 5 alterat esquerra
 2. CUMS 1No 2.Normal 3. GI 4. GII 5.GIII 6.GIV 7. GV
 3. DMSA : 1No 2.Normal 3. Alterat dret 4. Alterat esq
 5. alterat bilateral

IQ edat _____mesos
 Pes _____g
 Percentil _____

Motiu IQ 1.Grau RVU 2 ITU repetició o pielonefritis 3 Lesió renal
 4 No consta
Nº ingressos per uropatia:

Tractament: 1 Deflux Esq 2 Deflux dret 3 Deflux bilateral
 4 Cohen Esq 5 Cohen Dret 6 Cohen B 7 Hidroxi. Bil

EVOLUCIÓ
Complicacions 1No 2 Hematúria 3 Infecció 4 altres
Complicacions llarg termini 1 No 2 Hidronefrosis 3 Recidiva
 4 RVU menor grau
Clínica : 1 asimptomàtic 2 ITU 3 pielonefritis
Nº ingressos per uropatia:

Proves evolució: 1. Ecografia 1No 2 Normal 3 Alterada bilateral
 4 Alterat dret 5 alterat esquerra 6 Igual
 2. CUMS 1No 2.Normal 3. GI 4. GII 5.GIII 6.GIV 7. GV
 3. DMSA : 1No 2.Normal 3. Alterat dret 4. Alterat esq
 5. alterat bilateral

REINTERVENCIÓ

edat _____mesos

Pes _____g

Percentil _____

ITU quantes: _____

Tractament: 1 Deflux Esq 2 Deflux dret 3 Deflux bilateral
4 Cohen Esq 5 Cohen Dret 6 Cohen B

EVOLUCIÓ

Complicacions 1No 2 Hematúria 3 Infecció 4 altres

Complicacions llarg termini 1 No 2 Hidronefrosis 3 Recidiva

Clínica : 1 asintomàtic 2 ITU 3 pielonefritis

Nº ingressos per uropatia:

Proves evolució 1. Ecografia 1No 2 Normal 3 Alterada bilateral

4 Alterat dret 5 alterat esquerra 6 Igual

2. CUMS 1No 2.Normal 3. GI 4. GII 5.GIII 6.GIV 7. GV

3 DMSA : 1No 2.Normal 3. Alterat dret 4. Alterat esq
5. alterat bilateral

Després de recollir les múltiples dades s'han introduït en una base de dades Excel i s'han analitzat utilitzant el programa estadístic SPSS. S'ha realitzat un estudi estadístic descriptiu. Posteriorment s'han comparat mitjançant taules de contingència i fent un anàlisi estadístic mitjançant el test Xi quadrada els paràmetres: clínica preoperatoria i postoperatoria i nombre de ingressos relacionats amb el RVU preoperatori i postoperatori. Es dona com a significança estadística una $p < 0.05$.

RESULTATS

S'han identificat 81 pacients amb RVU que han rebut tractament quirúrgic del reflux del 2003 i a 2007. S'han exclòs 3 pacients per presentar reflux vesicoureteral secundari a bufeta neurogena. Per tant el grup d'estudi són 78 pacients.

Dades generals

Dels 78 pacients reclutats el 38.5 % eren nens i el 61,5% nenes; per tant la proporció nen-nena fou de 1/1,6. El 5,4% dels pacients tenien història familiar de RVU i el 7,8% tenien antecedents urològics. Casi un 90 % dels pacients no tenien antecedents familiars. Un 80 % dels pacients naixeren a terme i un 9% tenien diagnòstic prenatal de uretrohidronefrosis. Pel que fa a antecedents personals, 7 pacients presentaven altres patologies genitourinàries (3 casos de hipospadies, 3 casos de duplictat renal unilateral i un cas d'ectòpia renal) i 7 pacients tenien antecedents no urològics (Taula 1)

Antecedents patològics	Nº casos
Cardiopatia congènita	1
Celíaquia	1
Malformació anorectal	1
Retard psicomotor	1
Retard pondoestatural	1
Hiperplàsia suprarenal congènita	1
Angioma	1

Taula 1.- Antecedents patològics.

Dades diagnòstiques

L'edat mitja al diagnòstic fou de 20.9 mesos amb un rang entre els 10 dies i 11 anys d'edat. Un 10% dels pacients estaven asimptomàtics en el moment del diagnòstic mentre que el 90% presentaven clínica: 38 pacients debutaren per infecció del tracte urinari, 30 per pielonefritis i 2 casos presentaren dolor abdominal còlic recidivant.

En el moment del diagnòstic es va realitzar ecografia a 62 pacients i fou normal en 29 i patològica en 33. El diagnòstic de RVU es va realitzar per CUMS en tots els pacients (taula 2)

Grau de RVU al diagnòstic	Reflux dret	Reflux esquerra	Total unitats refluent	% unitats refluent
Normal	23	10		
I	5	2	7	5.7
II	16	17	33	26.8
III	18	27	45	36.6
IV	13	19	32	26
V	3	3	6	4.9

Taula 2.- Resultats del CUMS.

En el moment del diagnòstic es varen realitzar 55 estudis gamma gràfics DMSA dels quals 13 foren normals, 12 presentaven lesió renal dreta, 23 lesió renal esquerra i 7 bilateral.

Després del diagnòstic tots els pacients inicien tractament mèdic amb profilaxi antibiòtica i mesures de higiene. Durant el seguiment des del diagnòstic fins a la intervenció el 65% dels pacients varen presentar clínica. Un 52.5% (41 pacients) varen presentar infecció del tracte urinari, amb una mitja de 2.6 episodis per pacient. Un 21.5% (17 pacients) varen presentar pielonefritis aguda. Durant aquest període la mitjana d'ingressos per patologia relacionada amb el RVU fou de 1.55 ingressos per pacient.

Les exploracions realitzades durant el seguiment foren ecografia en 69 pacients, CUMS en 75 pacients i DMSA en 61 pacients. La ecografia fou normal en 35 pacients. La gammagrafia DMSA fou patològica en 48 pacients (22 casos de lesió renal dreta, 21 casos de lesió renal esquerra i 5 casos bilaterals). Pel que fa al grau del reflux els resultats s'exposen a la taula 3.

Grau de RVU seguiment	Reflux dret	Reflux esquerra	Total unitats refluents	% unitats refluents
Normal	28	9		
I	4	4	8	7
II	18	21	39	34.5
III	19	31	50	44.3
IV	5	9	14	12.4
V	1	1	2	1.8

Taula 3.- Grau de RVU

Dades quirúrgiques

L'edat mitja al rebre tractament quirúrgic fou de 5.9 anys amb un rang entre els 23 mesos i 12 anys d'edat. La mitjana de pes fou de 21 kg (rang 1,6kg-81kg) i percentil promig de pes fou de 50 (rang 2-100). En 11 casos la indicació fou per persistència del RVU alt grau, 19 casos per presentar infecció del tracte urinari de repetició i 35 per empitjorament de la lesió renal. En els 13 casos restants en la història clínica es refereix mal control del reflux amb tractament mèdic per la qual cosa s'indica el tractament quirúrgic però no s'especifica la clínica o motiu concret.

Es varen tractar quirúrgicament 125 unitats refluents (47 pacients amb afectació bilateral i 31 unilateral). Les tècniques quirúrgiques utilitzades foren endoscòpia en 64 pacients i oberta en 14 pacients (Taula 4). De les tècniques endoscòpiques es va utilitzar Deflux (copolímer de acid hialurònic) en tots els pacients excepte en un que es va utilitzar hidroxiapatita. La tècnica oberta utilitzada en tots els casos fou la descrita per Cohen.

Tècnica utilitzada	Nº casos
Deflux esquerra	19
Deflux dret	7
Deflux bilateral	37
Cohen esquerra	4
Cohen dret	1

Cohen bilateral	9
Hidroxiapatita bilateral	1

Taula 4.- Tècniques quirúrgiques.

Seguiment postoperatori

Pel que fa a les complicacions postoperatòries immediates hi va haver un cas d'infecció d'orina postoperatòria i un cas d'hematúria autolimitada, i cap cas d'obstrucció uretral aguda ni complicació greu. En percentatge representa un 2.6% de complicacions immediates. En referència a les complicacions a llarg termini cap pacient va presentar obstrucció uretral, 14 pacients presentaven persistència del reflux i en 7 havia disminuït el grau de reflux sense desaparèixer completament. Aquests 21 casos eren tots pacients que havien rebut tractament endoscòpic.

Durant el seguiment postoperatori 66 pacients (84.6%) no varen presentar clínica, hi hagué 11 pacients (14%) que presentaren infeccions del tracte urinari i 1 pacient va presentar una pielonefritis.

Es va realitzar control ecogràfic en tots els pacients excepte en un sense detectar cap complicació postoperatoria. En cap cas es va demostrar un empitjorament de la lesió renal per gammagrafia renal DMSA Es va realitzar CUMS de control en tots els pacients que havien rebut tractament endoscòpic. Dels pacients que es va realitzar cirurgia oberta en dos casos no es va realitzar CUMS de control.

Grau de RVU postoperatori	Reflux dret	Reflux esquerra	Total unitats refluent	% unitats refluent
Normal	66	49		
I	3	5	8	21.6
II	4	18	22	60
III	3	3	6	16
IV	0	1	1	2.4
V	0	0	0	0

Taula 5: Resultat del tractament quirúrgic inicial

Els 14 casos de fracàs del tractament quirúrgic varen rebre un segon tractament quirúrgic endoscòpic amb Deflux, 6 en urèter esquerra, 1 en urèter dret i 7 bilaterals. Després de la 2on tractament endoscòpic, es va realitzar ecografia de control i CUMS en tots els pacients. No hi va haver cap complicació immediata ni a llarg termini. En 3 pacients persistia RVU grau II-III. (Taula 6)

Grau de RVU Postoperatori 2	Reflux dret	Reflux esquerra	Total unitats refluent
Normal	10	8	
I	1	4	5
II	2	1	3
III	1	1	2
IV	0	0	
V	0	0	

Taula 6: Resultat del 2on tractament quirúrgic endoscòpic

Finalment s'ha analitzat si la diferencia observada en el nombre de infeccions del tracte urinari i en el nombre d'ingressos previ al tractament quirúrgic i posterior al tractament quirúrgic eren significatives estadísticament.

En comparar els casos d'infecció del tracte urinari s'observa que hi ha un descens de 41 pacients a 11 pacients sent aquesta diferència estadísticament significativa ($p=0.047$). En comparar el nombre de ingressos per pacient que ha passat de 1.55 per pacient a 0.09 i la presència de clínica que ha passat de 53 a 12 pacients, no s'ha trobat diferència estadísticament significativa ($p=0.577$ i $p=0.319$)

Respecte l'estudi del creixement pondoestatural més de la meitat dels pacients faltaven dades sobretot durant el seguiment preoperatori i en la evolució posterior per tant no s'ha pogut analitzar.

DISCUSSIÓ

En aquesta sèrie la proporció de nens-nenes i l'edat al diagnòstic és similar a la publicada en la literatura amb predomini de les nenes i amb una edat mitja entre l'any i mig i els 2 anys (1,6,43,53,54). Els casos amb antecedents familiars de RVU eren un 10% i diagnòstic prenatal tant sols representen el 9%, aquestes xifres són menors que les publicades en estudis poblacionals (5,6,8) però la nostra sèrie no inclou tots els casos de RVU controlats en aquest període sinó només aquells casos que han rebut tractament quirúrgic. Aquesta menor incidència en la nostra sèrie pot vindre explicada per la teoria, cada vegada més acceptada, que el RVU, sobretot en els casos de diagnòstic prenatal, té tendència a la resolució espontània i mentre no es resol es suficient un tractament mèdic d'aquest. (1-6,28). Són pocs els pacients que presenten altres patologies, la patologia renal associada són patologies relacionades amb alteracions en el desenvolupament i que es poden associar amb el RVU primari però el RVU primari no s'associa a alteracions en altres òrgans (8).

La clínica en el moment del diagnòstic ha estat majoritàriament patologia infecciosa, ja sigui infecció del tracta urinari o pielonefritis aguda però hi ha dos casos que debuten per dolor abdominal còlic recidivant, aquesta es una forma de presentació rara i poc documentada en la literatura.

Respecte al grau de reflux podem observar que hi ha casos de reflux grau I, aquest són casos de reflux bilateral on l'urèter contra lateral presenta un grau major. En la nostra sèrie no hi ha cap cas de reflux grau I que hagi precisat tractament quirúrgic. Pel que fa a la distribució de la gravetat del reflux en el moment del diagnòstic és similar a altres estudis publicats (43,53) però en el moment del tractament s'observa una disminució dels refluxos d'alt grau (grau IV i V) amb un augment dels refluxos de grau mig (II i III). Aquest descens s'explica perquè entre el moment del diagnòstic i el moment del tractament ha passat un promig de 4 anys i amb el creixement del nen el RVU té tendència a millorar i fins i tot a desaparèixer. Amb aquest estudi podem veure aquesta tendència però no podem afirmar-ho perquè el disseny no es el correcte per valorar l'evolució del RVU. Respecte les exploracions complementaries també s'observa que la gammagrafia DMSA detecta major nombre de alteracions renals que en la ecografia però tampoc es pot afirmar que la ecografia té menor sensibilitat que la gammagrafia DMSA perquè no s'ha realitzat un estudi comparatiu.

El tractament quirúrgic ha tingut una taxa d'èxit global del 96 %. S'ha resolt el reflux de 118 unitats renals de 123 refluents. El tractament obert ha estat efectiu, demostrat per CUMS, en tots els casos excepte en dos que no es va realitzar l'estudi. Respecte el tractament endoscòpic aquest va tindre un èxit del 71% amb una injecció i del 91% després de la segona injecció de Deflux. Es considera com a èxit del procediment la desaparició del reflux de grau mig (II-III) o grau alt (IV-V) ja que la presència de RVU de baix grau no sembla que tingui implicacions clíniques segons les darreres publicacions per la qual cosa si el pacient està asimptomàtic no es considera necessari un nou procediment terapèutic. Hi ha 8 casos que després de rebre el tractament endoscòpic va quedar un reflux grau II, aquests no es considera un èxit del tractament però la

desaparició de la clínica i la disminució del grau de reflux no es va considerar indicat un nou tractament quirúrgic. La incidència de complicacions ha estat mínima sense cap complicació de gravetat. Està descrit una incidència de entre el 0.6-1% de obstrucció ureteral però en aquesta seria no hi ha agut cap cas (41). Per tant tan la taxa d'èxit com de complicació es similar a les diferents sèries publicades, tant de tractament quirúrgic endoscòpic com obert (5,43,53,54).

Amb aquest estudi s'ha documentat un descens del nombre de infeccions previ i posterior al tractament quirúrgic sent aquesta diferència estadísticament significativa. També s'ha observat una disminució de la clínica i del nombre de ingressos per patologia relacionada amb el RVU. En el nostre servei, tots els pacients amb diagnòstic de RVU grau mig o alt es pauta mesures de higiene i tractament mèdic profilàctic i posterior al tractament quirúrgic previ a la demostració de la resolució del RVU els pacients també segueixen amb tractament mèdic. Per aquest motiu, s'ha considerat que previ al tractament quirúrgic i en l'evolució postoperatòria fins a la demostració de la resolució del RVU tots els pacients rebien tractament mèdic. S'ha pres aquesta premissa, perquè aquesta es la guia que es segueix al nostre servei i perquè en ser un estudi retrospectiu en revisar les històries clíniques en molts casos no queda documentada la recepta del tractament profilàctic. Per tant, amb aquest estudi no es pot comparar el tractament mèdic amb el tractament quirúrgic. Per altre banda en comparar el nombre de ingressos i infeccions previ al tractament i posterior al tractament no s'anul·la la influència de l'edat, per tant aquesta millora clínica pot ser deguda al tractament quirúrgic però també al fet que amb l'edat el nombre d'infeccions del tracta urinari i la gravetat d'aquestes disminueixen.

CONCLUSIONS

La població de pacients que ha rebut tractament quirúrgic té una distribució similar a altres sèries publicades, per tant la pauta que es segueix s'ajusta a les guies de pràctica clínica del RVU. Tenint en compte la baixa taxa de complicacions i l'efectivitat del tractament quirúrgic creiem que aquest està indicat en aquells pacients amb RVU d'alt grau persistent, amb infeccions del tracte urinari de repetició i amb progressió de la nefropatia cicatricial.

Per altre banda, amb els resultats obtinguts respecte la clínica i el nombre d'infeccions del tracte urinari seria necessari realitzar un assaig clínic comparant el tractament mèdic amb el tractament combinat mèdic i quirúrgic.

BIBLIOGRAFIA

1. Ma Mar Espino Hernández; Cesar Loris Pablo. Reflujo vesicoureteral primario. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica* 2008.
2. Craig, J. C., Irwig, L. M., Knight, J. F. & roy, L. P. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000; 105, 1236–1241.
3. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2377 .
4. Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1978; 53:210.
5. Cooper, C.S. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat.Rev.Urol.* 2009; 6, 481-489
6. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003; 170:1548.
7. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol* 2010; 184:1145.
8. David FM Thomas and Ram Subramaniam. Vesicoureteric reflux. *Essentials of paediatric urology*. 2on Edition. UK. Informa healthcare. 2008. p.57-72
9. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol* 2010; 184:1145.
10. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, et al. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162:1203.
11. Marra G, Barbieri G, Moiola C, et al. Mild fetal hydronephrosis indicating vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70:F147.
12. Avni EF, Ayadi K, Rypens F, et al. Can careful ultrasound examination of the urinary tract exclude vesicoureteric reflux in the neonate? *Br J Radiol* 1997; 70:977.
13. Yerkes EB, Adams MC, Pope JC 4th, Brock JW 3rd. Does every patient with prenatal hydronephrosis need voiding cystourethrography? *J Urol* 1999; 162:1218.
14. Belman, A. B. vesicoureteral reflux. *Pediatr. Clin. North Am.* 44, 1171–1190 (1997).
15. Nguyen, H. T. et al. 99m technetium dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 164, 1674–1678 (2000).
16. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:2.
17. O'Donnell B. Reflections on reflux. *J Urol* 2004; 172:1635.

18. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:30.
19. Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:981.
20. Bailey, r. r., Lynn, K. L. & smith, A. H. Long-term followup of infants with gross vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 148, 1709–1711 (1992).
21. Y Ylinen, e., Ala-Houhala, M. & wikström, s. risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology* 61, 1238–1243 (2003).
22. Jodal, U. & Lindberg, U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. recommendations from a swedish state-of-the-art conference. *Acta Paediatr. Suppl.* 88, 87–89 (1999).
23. Mor, Y. et al. Analysis of the long-term outcome of surgically corrected vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 92, 97–100 (2003).
24. Ellison, B. s. et al. Comparison of DMSA scintigraphy with intravenous urography for the detection of renal scarring and its correlation with vesicoureteral reflux. *Br. J. Urol.* 69, 294–302 (1992).
25. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006; 148:222.
26. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S, et al. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *J Urol* 2003; 169:1837.
27. Sjöström S, Sillén U, Jodal U, et al. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol* 2010; 183:1177.
28. Skoog SJ, BelmanAB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 1987 Oct;138(4 Pt 2):941-6
29. Peters CA. Challenging the orthodoxy in vesicoureteral reflux: a perfect storm. *J Urol* 2008; 179:1666.
30. Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000; 105:1236.
31. Koff SA, Lapidus J, Piazza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol* 1979; 122:373.
32. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983; 130:1138
33. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol* 1989; 142:494
34. Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:139
35. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100:228.

36. Al-Sayyad AJ, Pike JG, Leonard MP. Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux? *J Urol* 2005; 174:1587.
37. Cooper CS, Chung BI, Kirsch AJ, et al. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 163:269.
38. Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, et al. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166:1465.
39. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics* 2010; 125:1010.
40. Elmore JM, Scherz HC, Kirsch AJ. Dextranomer/hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure. *J Urol* 2006; 175:712
41. Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, et al. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer. *J Urol* 2006; 176:1593
42. Gargollo PC, Paltiel HJ, Rosoklija I, Diamond DA. Mound calcification after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with autologous chondrocytes--a normal variant of mound appearance? *J Urol* 2009; 181:2702.
43. Guerra LA; Khanna P, Levasseur M, Pike JG, Leonard MP. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with deflux: a Canadian experience. *Can Urol Assoc J.* 2007 Mar, 1 (1): 41-5
44. Chung PH, Lan LC, Wong KK, Tam PK. Deflux injection for the treatment of vesicoureteric reflux in children- a single centre's experience. *Asian J Surg* 2009 Jul;32 (3): 163-6
45. Seibold J, Werther M, Sievert KD, Stenzl A. Long-term results afeter endoscopic subureteral injection fo VUR using destranomer/hyaluronic acid copolymer: a five years experience. *Urologe A.* 2010 Jan 10
46. Kennelly MJ, Bloom DA, Ritchey ML, Panzl AC. Outcome analysis of bilateral Cohen cross-trigonal ureteroneocystostomy. *Urology* 1995; 46:393.
47. Ellsworth PI, Merguerian PA. Detrusorrhaphy for the repair of vesicoureteral reflux: comparison with the Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy. *J Pediatr Surg* 1995; 30:600.
48. McLorie GA, Jayanthi VR, Kinahan TJ, et al. A modified extravesical technique for megaureter repair. *Br J Urol* 1994; 74:715.
49. Barrieras D, Lapointe S, Reddy PP, et al. Are postoperative studies justified after extravesical ureteral reimplantation? *J Urol* 2000; 164:1064.
50. Hubert KC, Kokorowski PJ, Huang L, et al. Clinical outcomes and long-term resolution in patients with persistent vesicoureteral reflux after open ureteral reimplantation. *J Urol* 2012; 188:1474.
51. Marchini GS, Hong YK, Minnillo BJ, et al. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. *J Urol* 2011; 185:1870.
52. Smith RP, Oliver JL, Peters CA. Pediatric robotic extravesical ureteral reimplantation: comparison with open surgery. *J Urol* 2011; 185:1876.
53. Chung PH, Lan LC, Wong KK, Tam PK Deflux injection for the treatment of vesicoureteric reflux in children--a single centre's experience *Asian J Surg.* 2009 Jul;32(3):163-6.

54. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith E.A Scherz A.C. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. J Urol. 2004 Jun;171 (6Pt1): 2413-6